

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-065945

(43)Date of publication of application : 05.03.2003

(51)Int.Cl.

G01N 21/27

(21)Application number : 2001-254813

(71)Applicant : AISIN SEIKI CO LTD

(22)Date of filing : 24.08.2001

(72)Inventor : TOYAMA TAKAHIRO

SAITO ITSURO

CHINZEI TSUNEO

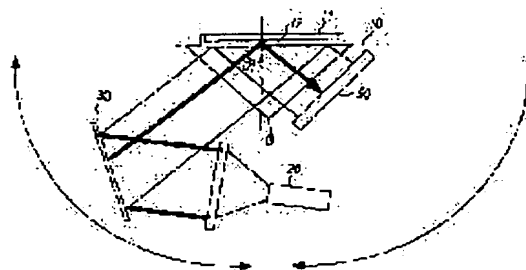
ISOYAMA TAKASHI

(54) BIOCHEMICAL MEASURING INSTRUMENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a biological measuring instrument that can perform measurement at many points of measurement in a short time without increasing the cost.

SOLUTION: This biological measuring instrument is provided with the bottom face of a sample container 11 coated with a metallic thin film 12 which comes into contact with an object to be measured, a light projecting device 2 which projects a bundle of parallel rays of light upon the thin film 12, and a light receiving device 50 which receives the ray of light made incident through the bottom face of the container 11 and reflected by the interface between the bottom face and thin film 12. The thin film 12 has a plurality of prescribed regions. The measuring instrument is also provided with a light reflector 30 which selects the ray of light to be projected upon at least one of the regions out of the bundle of parallel rays of light and projects the selected ray of light upon the region.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-65945

(P2003-65945A)

(43) 公開日 平成15年3月5日(2003.3.5)

(51) Int.Cl.

G 0 1 N 21/27

識別記号

F I

G 0 1 N 21/27

データベース(参考)

C 2 G 0 5 9

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2001-254813(P2001-254813)

(22) 出願日 平成13年8月24日(2001.8.24)

(71) 出願人 000000011

アイシン精機株式会社

愛知県刈谷市朝日町2丁目1番地

(72) 発明者 遠山 貴博

愛知県刈谷市朝日町2丁目1番地 アイシン精機株式会社内

(72) 発明者 斉藤 逸郎

神奈川県横浜市金沢区富岡西6-19-3

(72) 発明者 鎮西 恒雄

東京都品川区五反田5-4-6

(74) 代理人 100064724

弁理士 長谷 照一 (外1名)

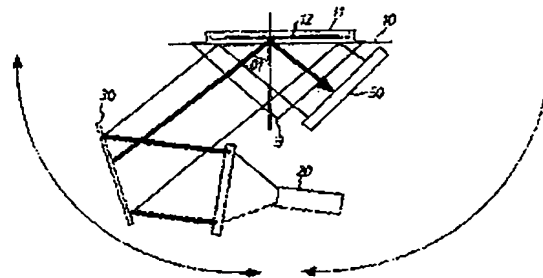
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生化学測定装置

(57) 【要約】

【目的】 生化学測定装置において、装置のコスト上昇をとまなうことなく、短時間で多数の測定ポイントを測定する。

【解決手段】 生化学測定装置は、表面が被測定体に接触する金属薄膜12を成膜した試料容器11の底面と、この金属薄膜12に平行な光線の束を照射する光照射器20と、試料容器11の底面を通過して入射し同底面と金属薄膜12の境界面にて反射した光線を受光する受光器50とを備えている。金属薄膜12は複数の所定領域を有し、生化学測定装置は、これら所定領域のうち少なくとも1つの領域に、この領域分の光線を平行な光線の束から選択して照射する光反射器30を備えている。



(2)

特開2003-65945

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】表面が被測定体に接触する金属薄膜を成膜したガラス基板と、この金属薄膜に平行な光線の束を照射する光照射器と、前記ガラス基板を通過して入射し同ガラス基板と前記金属薄膜の境界面にて反射した前記光線を受光する受光器とを備えてなり、前記光線を入射角を変えて入射し各入射角毎に受光した光線の光度を測定してこれら測定結果に基づいて生化学反応を測定する生化学測定装置において、

前記金属薄膜は複数の所定領域を有し、これら所定領域のうち少なくとも1つの領域に、この領域分の光線を前記平行な光線の束から選択して照射する光線選択照射手段を備えたことを特徴とする生化学測定装置。

【請求項2】前記光線選択照射手段として、前記光照射器から照射された前記光線の束のうち、前記所定領域分の光線を選択的に反射する光反射器を採用したことを特徴とする請求項1に記載の生化学測定装置。

【請求項3】前記光線選択照射手段として、前記光照射器から照射された前記光線の束のうち、前記所定領域分の光線を選択的に透過する光透過器を採用したことを特徴とする請求項1に記載の生化学測定装置。

【請求項4】前記光照射器と光線選択照射手段を連動させて移動させることにより前記金属薄膜に対する前記光線の入射角を変更させ、前記光線選択照射手段の移動と連動して前記受光器を移動させることにより同受光器が反射光を受光するようにしたことを特徴とする請求項2に記載の生化学測定装置。

【請求項5】前記光線選択照射手段を移動させることにより前記金属薄膜に対する前記光線の入射角を変更させ、前記光線選択照射手段の移動と連動して前記受光器を移動させることにより同受光器が反射光を受光するようにしたことを特徴とする請求項3に記載の生化学測定装置。

【請求項6】前記ガラス基板を回転させることにより前記金属薄膜に対する前記光線の入射角を変更させ、前記ガラス基板の回転と連動して前記受光器を移動させることにより同受光器が反射光を受光するようにしたことを特徴とする請求項1乃至請求項3のいずれか1項に記載の生化学測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、表面プラズモン共鳴現象を利用して生化学的反応を計測する生化学測定装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、生化学的反応の進行に伴う物理化学的な変化量を検出する装置として、表面プラズモン共鳴(Surface Plasmon Resonance、以下SPRと略す。)現象を利用した生化学測定装置が用いられるようになっている。

【0003】SPR現象は、ガラス基板などの光透過性媒体の表面に成膜された金属薄膜を被測定体に接触させた状態で、光透過性媒体を通して光線を金属薄膜との境界面に入射した際に、特定の入射角にて入射した光線の反射光の光度は減少するというものである。理由は次のとおりである。金属薄膜に光あるいは電磁波が入射すると、入射した光あるいは電磁波によって、金属薄膜の自由電子は振動する。この振動を表面プラズマ振動と呼び、この表面プラズマ振動数が、被測定体との界面状態に応じて決まる固有振動数に一致すると、金属表面に入射した光などのエネルギーが金属薄膜に吸収され、その分反射する光が減少することとなる。

【0004】この現象を使用した生化学測定装置は、表面が被測定体に接触する金属薄膜を成膜したガラス基板と、この金属薄膜に平行な光線の束を照射する光照射器と、ガラス基板を通過して入射し同ガラス基板と金属薄膜の境界面にて反射した光線を受光する受光器とから構成され、光線を入射角を変えて入射し各入射角毎に受光した光線の光度を測定してこれら測定結果に基づいて生化学反応を測定するようになっている。

【0005】この生化学測定装置を使用して免疫反応を測定することが行われている。この場合、ガラス基板として、多数のウェルをマトリックス状に配置したセンサプレートを用いる形式のものがあり、これら多数のウェル(測定ポイント)毎に免疫反応を測定している。この場合、迅速にすべての測定ポイントを測定することが要請されている。そこで、これに対処した生化学測定装置として、マトリックス状に配置した多数の測定ポイントのうち一列分をまとめて測定する光検出部を備えてなり、一列毎に免疫反応を測定するもの(特開平11-304693号公報)が考案されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかし、特開平11-304693号公報に示された生化学測定装置においては、測定ポイント一列分の測定を終了した後、光検出部を次の列に移動させてその列の測定を行っており、少なくとも光検出部の移動時間分は測定時間が長くなるという問題があった。この問題を解決するため、全列分の光検出部を設けることも考えられるが、測定時間は短縮できるものの装置のコストが上昇するという問題があった。

【0007】そこで本発明の目的は、装置のコスト上昇をともなうことなく、短時間で多数の測定ポイントを測定することである。

【0008】

【発明の概要(課題を解決するための手段および発明の作用・効果)】上記目的を達成するために、本発明は、表面が被測定体に接触する金属薄膜を成膜したガラス基板と、この金属薄膜に平行な光線の束を照射する光照射器と、ガラス基板を通過して入射し同ガラス基板と金属

(3)

特開2003-65945

3

4

薄膜の境界面にて反射した光線を受光する受光器とを備えてなり、光線を入射角を変えて入射し各入射角毎に受光した光線の光度を測定してこれら測定結果に基づいて生化学反応を測定する生化学測定装置において、金属薄膜は複数の所定領域を有し、これら所定領域のうち少なくとも1つの領域に、この領域分の光線を平行な光線の束から選択して照射する光線選択照射手段を備えたものである。

【0009】これによれば、被測定体の生化学反応を測定する際に、生化学測定装置は光線選択照射手段から照射される光線が所定の入射角にて金属薄膜に入射するようにした後、光照射器からの光線のうち金属薄膜の各所定領域分の光線を光線選択照射手段により選択的に反射して各所定領域に照射し、反射光を受光器にて受光して、各所定領域の光度をすべて測定することとなる。この測定を入射角を変えて各入射角毎に実施することにより、被測定体の生化学反応を測定することとなる。したがって、光反射器により所定領域への照射の切り換えを短時間にて実施することができるようになるので、短時間で多数の測定ポイントを測定することができる。

【0010】本発明の光線選択照射手段として、光照射器により照射された光線の束のうち、所定領域分の光線を選択的に反射する光反射器を採用することが好ましい。これによれば、反射光のコントラストが向上するので、検出精度が向上する。

【0011】本発明の光線選択照射手段として、光照射器から照射された光線の束のうち、所定領域分の光線を選択的に透過する光透過器を採用することが好ましい。これによれば、光照射器と光透過器を一体的に移動させることとなるので、装置を簡単な構成とすることができ

る。

【0012】本発明においては、光照射器と光線選択照射手段を連動させて移動させることにより金属薄膜に対する光線の入射角を変更させ、光線選択照射手段の移動と連動して受光器を移動させることにより同受光器が反射光を受光するようにすることが好ましい。これによっても、金属薄膜の所定領域に入射した光線を確実に受光器にて受光することができるので、確実に被測定体の生化学反応を測定することができる。

【0013】本発明においては、光線選択照射手段を移動させることにより金属薄膜に対する光線の入射角を変更させ、光線選択照射手段の移動と連動して受光器を移動させることにより同受光器が反射光を受光するようにすることが好ましい。これによれば、金属薄膜の所定領域に入射した光線を確実に受光器にて受光することができるので、確実に被測定体の生化学反応を測定することができる。

【0014】本発明においては、ガラス基板を回転させることにより金属薄膜に対する光線の入射角を変更させ、ガラス基板の回転と連動して受光器を移動させるこ

とにより同受光器が反射光を受光するようにすることが好ましい。これによっても、金属薄膜の所定領域に入射した光線を確実に受光器にて受光することができるので、確実に被測定体の生化学反応を測定することができる。

【0015】

【発明の実施の形態】a. 第1の実施の形態

以下、本発明の第1の実施の形態による生化学測定装置を使用した免疫反応測定装置を図1～図8を参照して説明する。

【0016】免疫反応測定装置は、図1に示すように基台10を備えており、この基台10には測定対象である試料（被測定体）を収容する試料容器11が載置されている。この試料容器11は光が透過する材料（例えばガラス材料）で形成されていて、その底面内壁には金属薄膜12が成膜されている。金属薄膜12の表面（上面）には、図2に示すように、マトリックス状に区分した複数の所定領域A11、A12・・・A1n、・・・、An1・・・Anmが設けられており、各所定領域にはそれぞれ種類の異なる抗体が吸着されている。これら所定領域A11～Anmは仕切板などで仕切られているわけではなく、抗体が吸着された場所（箇所）を表すものである。

【0017】試料容器11の底面外壁には、図1に示すように、三角柱形のプリズム13の一面がマッキングオイルを用いて密着して設けられている。このプリズムは試料容器11の底面外壁に入射した光がこの底面外壁の境界面にて反射するのを防止するため設けられるものである。なお、プリズム13の代わりに、底面外壁の境界面にて光が反射するのを防止する薄膜を設けるようにしてもよい。

【0018】試料容器11の底面内壁に設けた金属薄膜12には、光照射器20から照射した平行な光線の束のうち光反射器30にて選択的に反射された光線（選択された光線）が入射されるようになっている。上述した「平行な光線の束」は、図1（または図7）において互いに平行な2本の太い線にて表され、「選択された光線」は1本の太い線にて表されている。

【0019】光反射器30は、図3に示すように、光照射器20から照射された光線の束のうち、所定領域分の光線を選択的に反射するものであり、四角形の多数のミラー31a（例えば50万個）を隣接して整列配置した反射部31と、これらミラー31aを複数段階の角度（本実施の形態においては2段階）に制御する制御部（図示省略）とから構成されている。光反射器30としては、デジタルマイクロミラーデバイス（テキサスインスツルメント社製）が挙げられる。

【0020】光反射器30の制御部は、制御回路60からの入力信号に基づいて反射部31の各ミラー31aの角度を変えることにより、所定領域分の光線を選択的に

(4)

特開2003-65945

5

反射するようにしている。例えば、制御部は制御回路60から「上述した所定領域A11に光を照射する旨」の信号を入力すると、所定領域A11に相当する範囲のミラー31a（図3に示す反射部31の左上角にある4個のミラー31a）の角度を変えないでその角度を維持し、これら以外のミラー31aの角度を変える。なお、各ミラー31aの角度は高速に（例えば5000回/秒の速さで）切り換えることができる。

【0021】これにより、光照射器20から光反射器30の反射部31に入射した平行な光線の束のうち所定領域A11に相当する範囲のミラー31aに入射した光線は、金属薄膜12の所定領域A11に向けて反射し、この所定領域A11に照射される。一方これら以外のミラー31aに入射した光線は、金属薄膜12以外に向けて反射し、金属薄膜12には照射されないようになっている。したがって、光反射器30は、光照射器20からの平行な光線の束から金属薄膜12の所定領域A11分の光線を選択して所定領域A11に照射するようになっている。

【0022】光照射器20と光反射器30はそれぞれ光照射器駆動装置71と光反射器駆動装置72に組み付けられており、両駆動装置71、72は連動して光照射器20と光反射器30を移動させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するようになっている。

【0023】また、試料容器11の底面内壁に設けた金属薄膜12にて反射した光線は、受光器50によって受光されている。この受光器50として撮像デバイスまたは受光デバイスを採用するのが好ましい。撮像デバイスは、受光面（受光部）に映った映像を電気信号に変換して出力するものであり、CCD（charge-coupled device、電荷結合素子）画像センサがある。また、受光デバイスは、受光面（受光部）に当たった光を電気信号に変換して出力するものであり、フォトダイオード、フォトトランジスタ、光導電セルがある。本実施の形態ではCCD（charge-coupled device、電荷結合素子）画像センサまたはフォトダイオードを用いている。

【0024】受光器50は受光器駆動装置73に組み付けられており、この駆動装置73は光照射器駆動装置71と光反射器駆動装置72と連動して受光器50を移動させることにより、受光器50が反射光を受光するようになっている。反射光を受光した受光器50は、受光した光線の光度に応じた検出信号（電気信号）を制御回路60に出力している。

【0025】制御回路60はマイクロコンピュータ（図示省略）を有しており、このマイクロコンピュータは入力インターフェースにバスを介してそれぞれ接続されたCPU、RAMおよびROMを備えている。CPUは、光照射器20、光反射器30および各駆動装置71～73を制御するとともに、受光器50から入力した検

6

出信号を処理する。RAMはCPUの制御または処理に必要な変数を一時的に記憶するものであり、ROMはCPUの制御または処理のプログラムを記憶するものである。

【0026】このように構成した免疫反応測定装置を使用して免疫反応を測定する場合について説明する。受光器50にフォトダイオードを使用した場合について説明すると、免疫反応測定装置の基台10に、測定対象である試料を収容した試料容器11を載置し、主電源を投入すると、制御回路60は、光照射器駆動装置71と光反射器駆動装置72を駆動することにより、金属薄膜12へ照射される光線の入射角が θ_1 となるように光照射器20、光反射器30を配置すると同時に、受光器駆動装置73を駆動することにより、受光器50が金属薄膜12からの反射光を受光できるように受光器50を配置する。そして、光照射器20、光反射器30および受光器50をその位置に固定する。

【0027】次に、制御回路60は、金属薄膜12の所定領域A11に光を照射させる。具体的には、所定領域A11に相当する反射部31のミラー31aを金属薄膜12に向け、反射部31のその他のミラー31aを金属薄膜12とは異なる方向に向ける。その後、光照射器20から光を照射する。これにより、所定領域A11に相当する反射部31のミラー31aにて反射した光照射器20からの光は所定領域A11に照射される。

【0028】プリズム13と試料容器11の底面を通して金属薄膜12の所定領域A11に入射した光は試料容器11の底面と金属薄膜12との境界面にて反射する。このとき、SPR現象が発生していなければ入射した光はほとんど受光器50に向けて反射し、SPR現象が発生していれば入射した光は金属薄膜12の被測定体との界面の状態に応じて吸収され、吸収されなかったものが受光器50に向けて反射する。

【0029】反射した光は、図5（a）に示すようなパターンで受光器50に受光され、受光器50は受光した光に応じた検出信号を制御回路60に出力する。制御回路60は、入力した検出信号に基づいて受光した光線の光度を導出する。これにより、所定領域A11の入射角 θ_1 における測定が終了する。

【0030】そして、制御回路60は、所定領域A11と同様に残りの所定領域A12～Annを測定する。すなわち、制御回路60は、例えば図5に示すパターン順に測定すべき所定領域に光を入射させるように光反射器のミラー31aを切り換え、その所定領域にて反射した光を受光器50にて受光し、受光した光線の光度を導出する。このとき、各所定領域（測定ポイント）毎の測定は、ミラー31aの切り換えから光度の導出まで短時間（例えばビデオレート並の1/30秒）にて行われている。なお、図5（a）～図5（k）は、所定領域A11～A112にて反射された光を受光した場合のフォトダ

(5)

特開2003-65945

7

8

イオードの受光面をそれぞれ表しており、図5(1)は、所定領域A11の直下に位置する所定領域A21にて反射された光を受光した場合のフォトダイオードの受光面を表している。また、所定の入射角 θ 1における各所定領域A11～Annの光度は制御回路60に記憶されている。

【0031】入射角 θ 1におけるすべての所定領域A11～Annの測定が終了すると、制御回路60は、入射角を変えて金属薄膜12に光を入射するようにして、入射角 θ 1における測定と同様に、各入射角毎に全所定領域A11～Annにおける反射光の光度の導出を行い、この光度を記憶する。これにより、各所定領域A11～Annにおける入射角毎の光度が記憶されることになり、この結果に基づいて免疫反応の有無、免疫反応量を測定することができる。

【0032】上述した説明から理解できるように、この第1の実施の形態においては、被測定体の生化学反応を測定する際に、生化学測定装置は、光反射器30から照射(反射)される光線が所定の入射角にて金属薄膜12に入射するようにした後、光照射器20からの光線のうち金属薄膜12の各所定領域A11～Ann分の光線を光反射器30により選択的に反射して各所定領域A11～Annに照射し、反射光を受光器50(フォトダイオード)にて受光して、各所定領域A11～Annの光度をすべて測定することとなる。この測定を入射角を変えて各入射角毎に実施することにより、被測定体の生化学反応を測定することとなる。したがって、光反射器30により所定領域への照射の切り換えを短時間にて実施することができるようになるので、短時間で多数の測定ポイントを測定することができる。

【0033】また、光線選択照射手段として、光照射器20から照射された光線の束のうち、所定領域分の光線を選択的に反射する光反射器30を採用するようにしたため、反射光のコントラストが向上するので、免疫反応の有無、免疫反応量の検出精度が向上する。

【0034】また、光照射器20と光反射器30を連動させて移動させることにより金属薄膜12に対する光線の入射角を変更させ、光反射器30の移動と連動して受光器50を移動させることにより同受光器50が反射光を受光するようにしたため、金属薄膜12の所定領域に入射した光線を確実に受光器50にて受光することができるので、確実に被測定体の生化学反応を測定することができる。

【0035】なお、上述した実施の形態においては、受光器50としてフォトダイオードを使用するようにしたが、この代わりに、CCD画像センサを使用するようにしてもよい。この場合、制御回路60は、金属薄膜12にて反射した光が、図6(a)に示すようなパターンで順次受光器50に受光されるように、金属薄膜12に光を照射させるようになっている。具体的には、所定領域

A12, A14..., A32, A34..., A52, A54...に相当する反射部31のミラー31aを金属薄膜12に向け、反射部31のその他のミラー31aを金属薄膜12とは異なる方向に向ける。その後、光照射器20から光を照射する。これにより、所定領域A12, A14..., A32, A34..., A52, A54...に相当する反射部31のミラー31aにて反射した光照射器20からの光は所定領域A12, A14..., A32, A34..., A52, A54...に照射される。

【0036】反射した光は、図6(a)に示すようなパターンで受光器50(CCD画像センサ)に受光され、受光器50は受光した光に応じた検出信号を制御回路60に出力する。制御回路60は、入力した検出信号に基づいて各所定領域A12, A14..., A32, A34..., A52, A54...から反射した光線の光度を導出する。これにより、図6(a)に示すようなパターンの各所定領域A12, A14..., A32, A34..., A52, A54...の入射角 θ 1における測定が終了する。

【0037】そして、制御回路60は、上述した金属薄膜の所定領域A12, A14..., A32, A34..., A52, A54...における測定と同様に、残りの所定領域A12～Annを測定する。すなわち、制御回路60は、例えば図6に示すパターン順に測定すべき各所定領域に光を入射させるように光反射器のミラー31aを切り換え、その各所定領域にて反射した光を受光器50にて受光し、受光した光線の光度を導出する。このとき、各パターン毎の各所定領域の測定は、ミラー31aの切り換えから光度の導出まで短時間(例えばビデオレート並の1/30秒)にて行われている。なお、図6(a)～図6(d)に示したいずれのパターンも、受光した部分の縦、横、斜めの隣り合った部分は光を受光しないようになっている。図6(a)～図6(d)のパターンで光を受光すれば、すべての所定領域A11～Annの反射光を受光することとなる。

【0038】入射角 θ 1におけるすべての所定領域A11～Annの測定が終了すると、制御回路60は、入射角を変えて金属薄膜12に光を入射するようにして、入射角 θ 1における測定と同様に、各入射角毎に全所定領域A11～Annにおける反射光の光度の導出を行い、この光度を記憶する。これにより、各所定領域A11～Annにおける入射角毎の光度が記憶されることになり、この結果に基づいて免疫反応の有無、免疫反応量を測定することができる。

【0039】したがって、受光器50としてCCD画像センサを使用するようにしたもののによれば、被測定体の生化学反応を測定する際に、生化学測定装置は、光反射器30から照射される光線が所定の入射角にて金属薄膜12に入射するようにした後、光照射器20からの光線

(6)

特開2003-65945

9

10

のうち4つのグループ(図6(a)~図6(d)の4つの受光パターン)に分けた1グループ分の光線を光反射器30により選択的に反射してそのグループの各所定領域A11~Annに照射し、反射光を受光器50にて受光して、各所定領域A11~Annの光度をすべて測定することとなる。この測定を入射角を変えて各入射角毎に実施することにより、被測定体の生化学反応を測定することとなる。したがって、所定領域毎に測定するのではなく、各所定領域を4つのグループに分けて(上述した4つの受光パターンに分けて)グループ毎に測定するようにしたので、測定回数を少なく抑えることとなり、測定時間をより短縮することができる。

【0040】また、上述した実施の形態においては、光照射器駆動装置71と光反射器駆動装置72により光照射器20と光反射器30を移動させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するようになるとともに、光照射器駆動装置71と光反射器駆動装置72と連動する受光器駆動装置73により受光器50を移動させることにより、受光器50が反射光を受光するようにしたが、図7に示すように、基台10を回転させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するようになるとともに、基台10の回転と連動する受光器駆動装置73により受光器50を移動させることにより、受光器50が反射光を受光するようによい。この場合、基台10は基台駆動装置74に組み付けられており、この駆動装置74は制御回路60に接続されており(図8参照)、基台10すなわち試料容器11の底面を移動させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するようになっている。

【0041】これによっても、光反射器30により所定領域への照射の切り換えを短時間にて実施することができるようになるので、短時間で多数の測定ポイントを測定することができる。また、基台10すなわち試料容器11の底面を回転させることにより金属薄膜12に対する光線の入射角を変更させ、基台10すなわち試料容器11の底面の回転と連動して受光器50を移動させることにより同受光器50が反射光を受光するようにしたため、金属薄膜12の所定領域に入射した光線を確実に受光器50にて受光することができるので、確実に被測定体の生化学反応を測定することができる。

【0042】b. 第2の実施の形態

以下、本発明の第2の実施の形態による生化学測定装置を使用した免疫反応測定装置を図9~図11を参照して説明する。この第2の実施の形態による生化学測定装置は、第1の実施の形態による生化学測定装置の光反射器30に代えて光透過器40を使用するようにしたものである。なお第1の実施の形態と同じ構成部品には同一符号を付してその説明を省略する。

【0043】光透過器40は、光照射器20から照射した平行な光線の束を選択的に透過して、この透過した光

線が試料容器11の底面内壁に設けた金属薄膜12に入射するようになっているものであり、例えば透過型液晶装置がある。光透過器40は、図10に示すように、四角形の多数の透過窓41aを隣接して整列配置した透過部41と、これら透過窓41aを開閉制御する制御部(図示省略)とから構成されている。

【0044】光透過器40の制御部は、制御回路60からの入力信号に基づいて透過部41の各透過窓41aを開閉することにより、所定領域分の光線を選択的に透過するようにしている。例えば、制御部は制御回路60から「上述した所定領域A11に光を照射する旨」の信号を入力すると、所定領域A11に相当する範囲の透過窓41a(図10に示す透過部41の右上にある4個の透過窓41a)を開き、これら以外の透過窓41aを閉じる。なお、各透過窓41aの開閉は高速に(例えば数百~数千回/秒の速さで)切り換えることができる。

【0045】これにより、光照射器20から光透過器40の透過部41に入射した平行な光線の束のうち所定領域A11に相当する範囲の透過窓41aに入射した光線は、同窓41aを透過して金属薄膜12の所定領域A11に照射され、それら以外の透過窓41aに入射した光線は金属薄膜12には照射されないようになっている。したがって、光透過器40は、光照射器20からの平行な光線の束から金属薄膜12の所定領域A11分の光線を選択して所定領域A11に照射するようになっている。上述した「平行な光線の束」は、図9(または図11)において互いに平行な2本の太い線にて表され、「選択された光線」は1本の太い線にて表されている。

【0046】光照射器20と光透過器40はそれぞれ光照射器駆動装置71または光透過器駆動装置72に組み付けるようにすればよく、光照射器駆動装置71または光透過器駆動装置72は光照射器20と光透過器40を移動させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するようになっている。なお、受光器50を組み付けた受光器駆動装置73は光照射器駆動装置71または光透過器駆動装置72と連動して受光器50を移動させることにより、受光器50が反射光を受光するようになっている。

【0047】このように構成した第2の実施の形態による免疫反応測定装置を使用して免疫反応を測定する場合について説明する。受光器50にフォトダイオードを使用した場合について説明すると、免疫反応測定装置の基台10に、測定対象である試料を収容した試料容器11を載置し、主電源を投入すると、制御回路60は、光照射器駆動装置71と光透過器駆動装置72を駆動することにより、金属薄膜12へ照射される光線の入射角が θ 1となるように光照射器20、光透過器40を配置すると同時に、受光器駆動装置73を駆動することにより、受光器50が金属薄膜12からの反射光を受光できるように受光器50を配置する。そして、光照射器20、光

(7)

特開2003-65945

11

透過器40および受光器50をその位置に固定する。

【0048】次に、制御回路60は、金属薄膜12の所定領域A11に光を照射させる。具体的には、所定領域A11に相当する透過部41の透過窓41aを開き、透過部41のその他の透過窓41aを閉じる。その後、光照射器20から光を照射する。これにより、所定領域A11に相当する透過部41の透過窓41aを透過した光照射器20からの光は所定領域A11に照射される。

【0049】プリズム13と試料容器11の底面を通過し金属薄膜12の所定領域A11に入射した光は試料容器11の底面と金属薄膜12との境界面に反射する。反射した光は、図5(a)に示すようなパターンで受光器50に受光され、受光器50は受光した光に応じた検出信号を制御回路60に出力する。制御回路60は、入力した検出信号に基づいて受光した光線の光度を導出する。これにより、所定領域A11の入射角 θ_1 における測定が終了する。

【0050】そして、制御回路60は、所定領域A11と同様に残りの所定領域A12～Annを測定する。すなわち、制御回路60は、例えば図5に示すパターン順に測定すべき所定領域に光を入射させるように光透過器40の透過窓41aを透過させ、その所定領域にて反射した光を受光器50にて受光し、受光した光線の光度を導出する。このとき、各所定領域毎の測定は、透過窓41aの開閉切り換えから光度の導出まで短時間（例えばビデオレート並の30フレーム/秒）にて行われている。なお、図5(a)～図5(k)は、所定領域A11～A112にて反射された光を受光した場合のフォトダイオードの受光面をそれぞれ表しており、図5(1)は、所定領域A11の直下に位置する所定領域A21にて反射された光を受光した場合のフォトダイオードの受光面を表している。また、所定の入射角 θ_1 における各所定領域A11～Annの光度は制御回路60に記憶されている。

【0051】入射角 θ_1 におけるすべての所定領域A11～Annの測定が終了すると、制御回路60は、入射角を変えて金属薄膜12に光を入射するようにして、入射角 θ_1 における測定と同様に、各入射角毎に全所定領域A11～Annにおける反射光の光度の導出を行い、この光度を記憶する。これにより、各所定領域A11～Annにおける入射角毎の光度が記憶されることになり、この結果に基づいて免疫反応の有無、免疫反応量を測定することができる。

【0052】上述した説明から理解できるように、この第2の実施の形態においては、被測定体の生化学反応を測定する際に、生化学測定装置は、光透過器40から照射される光線が所定の入射角にて金属薄膜12に入射するようにした後、光照射器20からの光線のうち金属薄膜12の各所定領域A11～Ann分の光線を光透過器40により選択的に透過して各所定領域A11～Ann

12

に照射し、透過光を受光器50（フォトダイオード）にて受光して、各所定領域A11～Annの光度をすべて測定することとなる。この測定を入射角を変えて各入射角毎に実施することにより、被測定体の生化学反応を測定することとなる。したがって、光透過器40により所定領域への照射の切り換えを短時間にて実施することができるので、短時間で多数の測定ポイントを測定することができる。

【0053】また、光照射器20と光透過器40を同じ駆動装置71または72に組み付けて、光照射器20と光透過器40を一体的に移動させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するようになっているので、駆動装置71、72のうちいずれか1つを省略でき、生化学測定装置を簡単な構成とすることができ

る。

【0054】また、光照射器20と光透過器40を一体的に移動させることにより金属薄膜12に対する光線の入射角を変更させ、光透過器40の移動と連動して受光器50を移動させることにより同受光器50が反射光を受光するようにしたため、金属薄膜12の所定領域に入射した光線を確実に受光器50にて受光することができるので、確実に被測定体の生化学反応を測定することができる。

【0055】なお、上述した第2の実施の形態においては、受光器50としてフォトダイオードを使用するようにしたが、この代わりに、CCD画像センサを使用するようにしてもよい。この場合にも、第1の実施の形態と同様に制御すればよい。したがって、これによっても、被測定体の生化学反応を測定する際に、生化学測定装置は、光透過器40から照射される光線が所定の入射角にて金属薄膜12に入射するようにした後、光照射器20からの光線のうち4つのグループ（図6(a)～図6(d)の4つの受光パターン）に分けた1グループ分の光線を光透過器40により選択的に透過してそのグループの各所定領域A11～Annに照射し、透過光を受光器50にて受光して、各所定領域A11～Annの光度をすべて測定することとなる。この測定を入射角を変えて各入射角毎に実施することにより、被測定体の生化学反応を測定することとなる。したがって、所定領域毎に測定するのではなく、各所定領域を4つのグループに分けて（上述した4つの受光パターンに分けて）グループ毎に測定するようにしたので、測定回数を少なく抑えることとなり、測定時間をより短縮することができる。

【0056】また、上述した第2の実施の形態においては、光照射器駆動装置71または光透過器駆動装置72により光照射器20と光透過器40を移動させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するようにするとともに、光照射器駆動装置71または光透過器駆動装置72と連動する受光器駆動装置73により受光器50を移動させることにより、受光器50が透過光

(8)

特開2003-65945

13

を受光するようにしたが、図1に示すように、基台10を回動させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するとともに、基台10の回動と連動する受光器駆動装置73により受光器50を移動させることにより、受光器50が透過光を受光するようにしてもよい。この場合、基台10は基台駆動装置74に組み付けられており、この駆動装置74は制御回路60に接続されており（図8参照）、基台10すなわち試料容器11の底面を移動させることにより、金属薄膜12に対する光線の入射角を変更するようになっている。

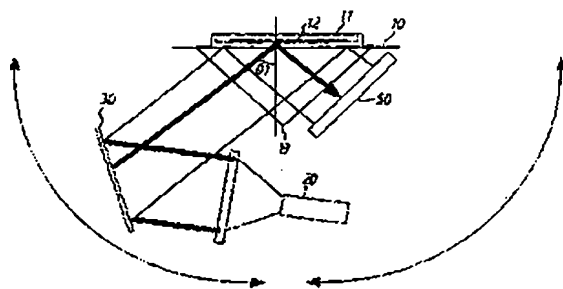
【0057】これによっても、光反射器30により所定領域への照射の切り換えを短時間にて実施することができるので、短時間で多数の測定ポイントを測定することができる。また、基台10すなわち試料容器11の底面を回動させることにより金属薄膜12に対する光線の入射角を変更させ、基台10すなわち試料容器11の底面の回動と連動して受光器50を移動させることにより同受光器50が透過光を受光するようにしたため、金属薄膜12の所定領域に入射した光線を確実に受光器50にて受光することができるので、確実に被測定体の生化学反応を測定することができる。

【0058】なお、上述した各実施の形態においては、試料容器11として区画していないものを使用したか、試料容器11の内部を四角状のセルに区画し各セルの底面に金属薄膜12を成膜したものを使用するようによってもよい。これによれば、1種類の抗体に対する複数種類の被測定液の免疫反応を測定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の第1の実施の形態による生化学測定装置

【図1】



14

* 装置を示す概略図である。

【図2】 図1に示す試料容器の上面図である。

【図3】 図1に示す光反射器の正面図である。

【図4】 本発明の第1の実施の形態による生化学測定装置を示すブロック図である。

【図5】 (a)～(l)は本発明の第1の実施の形態による生化学測定装置の受光器にフォトダイオードを使用した場合の受光器の受光面の受光パターンを示す図である。

【図6】 (a)～(d)は本発明の第1の実施の形態による生化学測定装置の受光器にCCD画像センサを使用した場合の受光器の受光面の受光パターンを示す図である。

【図7】 本発明の第1の実施の形態の変形例による生化学測定装置を示す概略図である。

【図8】 本発明の第1の実施の形態の変形例による生化学測定装置を示すブロック図である。

【図9】 本発明の第2の実施の形態による生化学測定装置を示す概略図である。

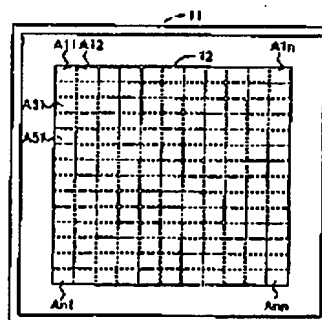
【図10】 図9に示す光透過器の正面図である。

【図11】 本発明の第2の実施の形態の変形例による生化学測定装置を示す概略図である。

【符号の説明】

10…基台、11…試料容器、12…金属薄膜、13…プリズム、20…光照射器、30…光反射器、31…反射部、31a…ミラー、40…光透過器、41…透過部、41a…透過窓、50…受光器、60…制御回路、71…光照射器駆動装置、72…光反射器駆動装置、光透過器駆動装置、73…受光器駆動装置、74…基台駆動装置。

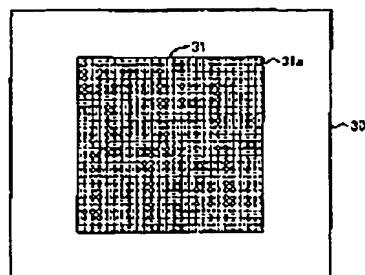
【図2】



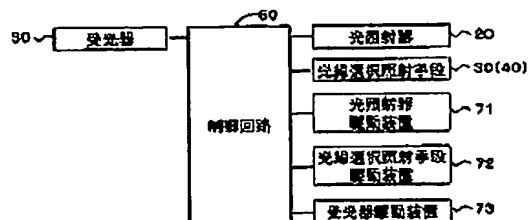
(9)

特開2003-65945

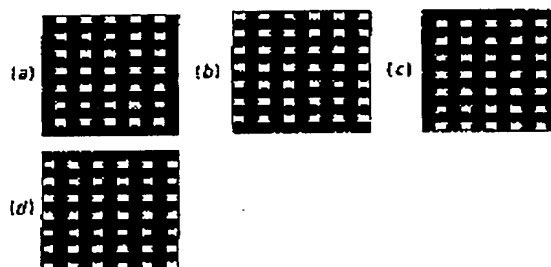
【図3】



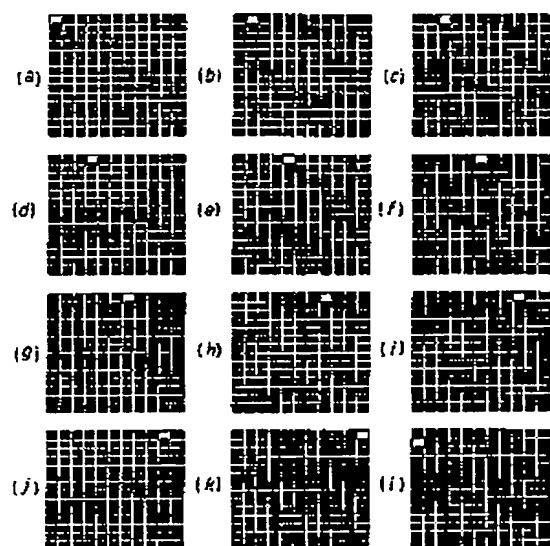
【図4】



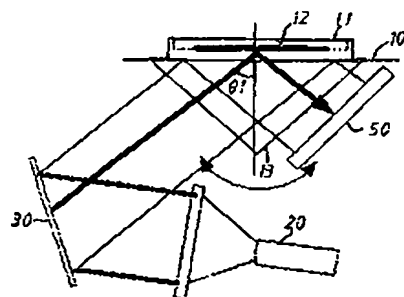
【図6】



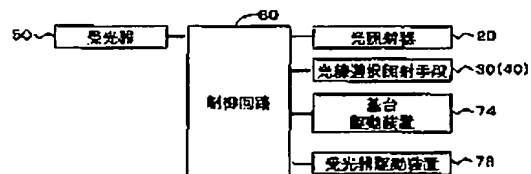
【図5】



【図7】



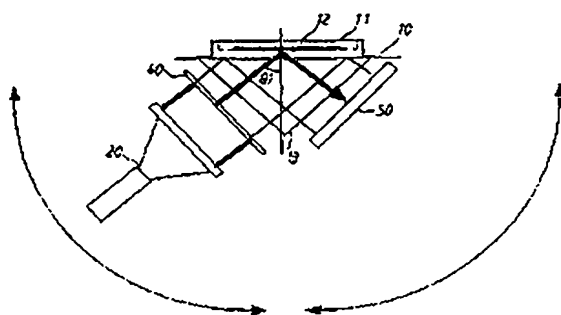
【図8】



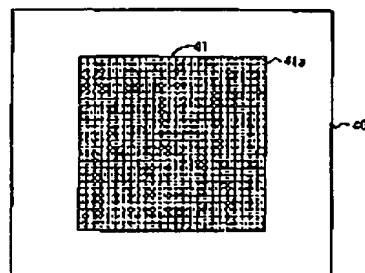
(10)

特開2003-65945

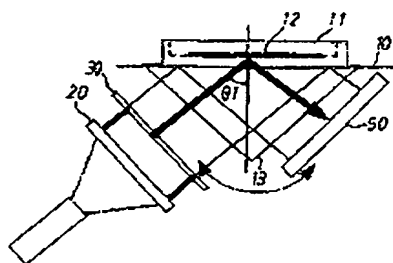
【図9】



【図10】



【図11】



フロントページの続き

(72)発明者 磯山 隆
東京都目黒区駒場4-8-R A-305

Fターム(参考) 2G059 BB12 CC16 DD12 DD13 EE02
FF01 GG10 JJ12 KK01 KK04